

POWERED BY **Dialog****Amino-1-hydroxy octane-1,1-diphosphonic acid - its salts, derivs. and pharmaceutical compsns.****NoAbstract****Patent Assignee: IST GENTILI SPA****Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
IT 1230503	B	19911025	IT 8822047	A	19880923	199235	B

Priority Applications (Number Kind Date): IT 8822047 A (19880923)**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
IT 1230503	B			A61K-000/00	

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 9159406

THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO CENTRALE BREVETTI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 1230503

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	U.P.I.C.A.	data pres. domanda	classifica
22047	1988	MILANO	23/09/1988	A-61K

TITOLARE ISTITUTO GENTILI S.P.A.
 PISA

RAPPR. TE STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE
 S.R.L. G. BIANCHETTI M. BRACCO M.
 BIANCHETTI F. MINOJA
 VIA ROSSINI 8 MILANO

TITOLO ACIDO 8 AMINO 1 IDROSSIOTTAN 1,
 IDIFOSFONICO, SUOI SALI O DERIVATI
 E RELATIVE COMPOSIZIONI
 FARMACEUTICHE

INVENTORE GIORGIO STAIBANO
 GIUSEPPE GUAINAI RICCI

ROMA, 25/10/1991

IL DIRIGENTE
(ATTILIO RONCACCI)

BEST AVAILABLE COPY

Registro A

Protocollo n°

22047A/88



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO PER BREVETTO D'INVENZIONE INDUSTRIALE

L'anno 1988 il giorno ventitre del mese di settembre

La Ditta
Il Signor ISTITUTO GENTILI S.p.A.

di nazionalità italiana con sede
residente in PISA

a mezzo mandatari: Giuseppe BIANCHETTI - Mauro BRACCO - Marina BIANCHETTI - Fabrizio MINOJA
ed elettivamente domiciliati a agli effetti di legge a Milano - Via Rossini, 8
presso STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE S.r.l.
ha presentato a me sottoscritto:

Domanda in bollo per la concessione di un BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

avente per TITOLO:

"ACIDO 8-AMINO-1-IDROSSIOTAN-1,1-DIFOSFONICO, SUOI SALI
O DERIVATI E RELATIVE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE"

Inventori designati: 1) Giorgio Staibano
2) Giuseppe Guaini Ricci

Priorità della domanda di brevetto in:

corredata di:

- Descrizione in duplo di n. 8 pagine di scrittura.
- Disegni, tavole n. in duplo.
- Lettera d'incarico
- Documento di priorità e traduzione italiana
- Autorizzazione o atto di cessione.
- Atto di designazione dell'inventore.
- Attestazione di versamento sul c/c postale n. 00668004 intestato all'Ufficio del Registro tasse e concessioni di Roma di L. 148.000= emessa dall'Uff. Postale di Milano 24 il 22/9/1988 n. 353
- Marca da bollo da L. 5.000.

Il trovato di cui alla presente domanda non costituisce oggetto di altri depositi di uguale contenuto, dovunque effettuati in Italia in pari data, da parte del medesimo titolare.

La domanda, le descrizioni e i disegni sopraelencati sono stati firmati dal richiedente o da me controfirmati e bollati col timbro d'ufficio.

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

DR. GISELLA INTROZZI

p. Il Direttore
(Benito Boschetto)

Dott.

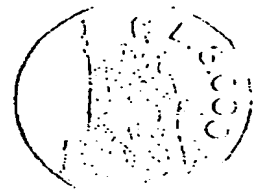
Per copia conforme all'originale
«Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta di bollo è stata assolta conformemente alla circolare n° 163/83 dell'U.C.R. e succ. modif., con riserva di eventuali integrazioni che saranno dallo stesso richieste in sede di concessione.»



BEST AVAILABLE COPY

2742 M

On.le Ministero dell'Industria, Commercio



artigianato

Ufficio Centrale Brevetti

ROMA 22.03.88 022047

La Società ISTITUTO GENTILI S.p.A. di nazionalità italiana con sede in Via Mazzini, 112 - PISA - a mezzo mandatarî Signori Giuseppe Bianchetti ed altri (vedi lettera d'incarico) dello Studio Consulenza Brevettuale S.r.l. ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî suddetti a Milano, Via Rossini, 8,

22 04 7A/88

c h i e d e

che le venga concesso un attestato di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"ACIDO 8-AMINO-1-IDROSSIOTTAN-1,1-DIFOSFONICO, SUOI SALI O DERIVATI E RELATIVE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE"

Inventori designati: 1) Giorgio Staibano

2) Giuseppe Guainai Ricci

Documentazione allegata:

- 1) Descrizione in duplo;
- 2) Lettera d'incarico;
- 3) Atto di designazione degli inventori;
- 4) Attestazione di versamento sul c/c n. 00668004 di Lit. 148.000= emessa in data 22 settem-

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

bre 1988 al n. 353;

5) Marca da bollo da L. 5.000= per il rilascio
dell'attestato.

Con ossequi.

Milano, 23 settembre 1988

Il Mandatario
(Prof. Giuseppe Bianchetti)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G. Bianchetti



Richari

STAMPATA

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

2 M DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

FM/sl "ACIDO 8-AMINO-1-IDROSSIOTTAN-1,1-DIFOSFONICO, SUOI SALI O
DERIVATI E RELATIVE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE"

a nome: ISTITUTO GENTILI S.p.A.

a : Via Mazzini, 112 - PISA

26/01/89
prot. 00652 F/89

di nazionalità italiana ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti
di legge presso i mandatarî Signori Giuseppe Bianchetti ed altri (vedi
lettera d'incarico) dello Studio Consulenza Brevettuale S.r.l. Via Ros-
sini, 8 Milano.

Inventori designati: 1) Giorgio Staibano

2) Giuseppe Guainai Ricci

Depositata il 23 settembre 1988 al n. 22047 A/88

RIASSUNTO

L'acido 8-amino-1-idrossiottan-1,1-difosfonico, preparato da acido
8-amino-ottanoico, acido fosforoso e un trialogenuro di fosforo, è dotato
di vantaggiose proprietà terapeutiche.

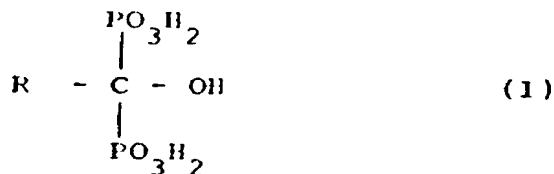
DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda l'acido 8-amino-1-idrossiottan-1,1-difosfoni-
co, i suoi sali ed esteri e le composizioni farmaceutiche adatte al trat-
tamento del metabolismo osseo.

Sono noti molti composti della formula generale

BEST AVAILABLE COPY

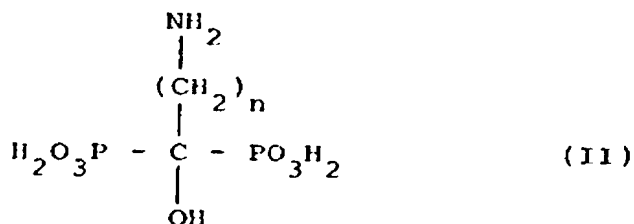
- 2 -



In cui R è una catena alifatica, lineare o ramificata, o aralchilica, variamente sostituita.

Sono altresì noti composti in cui R è una catena alifatica lineare o ramificata, recante una funzione amínica primaria, secondaria o terziaria.

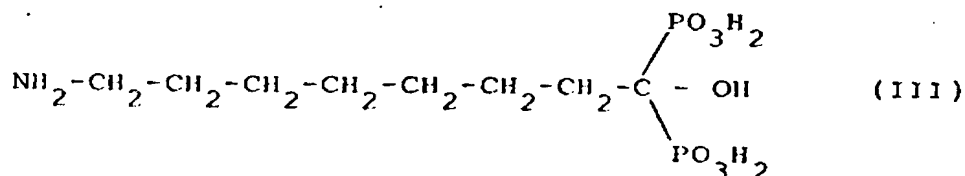
Tra questi, sono noti in particolare composti contenenti un gruppo amínico nella posizione più lontana rispetto all'atomo di carbonio al quale sono legati i due gruppi fosfonici. Essi hanno la formula generale



Dei composti suddetti, sono noti i termini in cui n è compreso tra 0 e 5.

Non risultano finora mai preparati composti della formula generale (II) con $n > 5$.

Si è ora trovato che il composto oggetto dell'invenzione, la cui formula di struttura è la seguente:



è dotato di proprietà farmacologiche sorprendenti e vantaggiose rispetto

- 3 -

a quelle dei composti noti. Il composto I, in particolare, può essere convenientemente utilizzato come principio attivo in composizioni farmaceutiche ad attività antiurolitiasica ed inibitrice del riassorbimento osseo, da impiegarsi nel trattamento di alterate condizioni del metabolismo fosfo-calcico, quali morbo di Paget, tumori ossei, osteoporosi, iperparatiroidismo ecc.

Per i previsti impieghi, è possibile somministrare il composto I o un suo sale o derivato (estere, amide) fisiologicamente equivalente per via orale o parenterale, sotto forma di capsule, compresse, compresse effervescenti, bustine, sciroppi, fiale, sacche di plastica sterili ecc., in quantità giornaliere che dipenderanno ovviamente da più fattori (gravità della patologia, condizioni del paziente) ma che, in linea di massima, saranno comprese fra 100 mg e 3 g al giorno.

Il metodo di sintesi impiegato per il composto I è sostanzialmente noto e consiste nel far reagire l' ω aminoacido corrispondente (nel caso particolare l'acido 8-amino ottanoico) con una miscela di acido fosforoso e un trihalogenuro di fosforo, con o senza solventi. Nel caso della reazione in assenza di solventi si opera con una miscela di reagenti tale da soddisfare, oltre che la stechiometria di reazione, l'esigenza di avere una miscela di reazione sufficientemente fluida per essere mantenuta in agitazione per tutto il tempo necessario.

Il rapporto molecolare ottimale è risultato essere = 1 : 3 : 1,5 (acido 8-aminoottanoico : acido fosforoso : tricloruro di fosforo). Nel caso, invece, in cui si opera in presenza di un solvente inerte come dipendente, il rapporto è preferibilmente 1:1,5:1,5.

BEST AVAILABLE COPY

- 4 -

Le condizioni citate nel primo caso, descritte in US 4705651, sono particolarmente idonee a preparare un composto destinato all'uso terapeutico, sia per la purezza del prodotto finale esente da sottoprodotti vari sia per l'assenza assoluta di contaminazioni da parte di solventi indesiderati.

La preparazione dei sali avviene secondo metodiche convenzionali di salificazione. Si effettua la neutralizzazione dei protoni acidi aggiungendo la quantità stechiometrica degli idrossidi dei metalli in soluzione acquosa quindi si precipita il sale per concentrazione o per aggiunta di solventi miscibili con acqua, nelle condizioni più opportune. Gli esempi illustrano l'invenzione senza tuttavia limitarla.

Esempio 1

Ad una sospensione di 20 g di acido 8-aminoottanoico e di 15,5 g di acido fosforoso in 140 ml di clorobenzene, agitata vigorosamente e riscaldata a 95-100°C, si aggiungono, per gocciolamento, 26 g di fosforo tricloruro. Sin dall'inizio la miscela va a riflusso e si svolgono abbondanti fumi di acido cloridrico, che vengono intrappolati adeguatamente. Terminata l'aggiunta si continuano l'agitazione ed il riscaldamento finchè la miscela coagula nel pallone e l'agitazione diventa impossibile. Si scarica quindi il clorobenzene e si procede all'aggiunta di acqua al residuo. Si riscalda sino a completa dissoluzione, si travasa in separatore per togliere il clorobenzene residuo e si filtra su carta. Si porta la soluzione all'ebollizione per circa 6 ore, si decolora con carbone e si lascia cristallizzare a temperatura ambiente.

Il prodotto ottenuto viene ulteriormente purificato per cristalliz-

- 5 -

zazione da acqua.

Si ottiene un prodotto, che ha le seguenti caratteristiche, che ne confermano la struttura:

Analisi elementare

Per $C_8H_2(NO_7P)_2$	C%	H%	N%	P%
Calcolato	31,48	6,93	4,59	20,30
Trovato	31,49	7,01	4,52	20,47

Umidità

Determinata secondo il metodo di Karl-Fisher e per perdita in peso all'essiccamento non fornisce valori significativi.

Titolazione potenziometrica

La curva di titolazione potenziometrica è ottenuta aggiungendo NaOH 0,1 N ad un campione di 100,4 mg disciolto in 100 ml di H_2O . Detta curva è caratterizzata da due flessi netti a pH = 4,4 e a pH = 8,0 rispettivamente, corrispondenti ad un'aggiunta di 3,9 e 7,9 ml di titolante. Ad essi corrispondono valori di pesi equivalenti di 308,7 e 301,0 rispettivamente (media 304,86). Il peso molecolare calcolato è 305,27.

Titolazione complessometrica

La titolazione eseguita con nitrato di torio su 109,6 mg del composto mostra un netto cambiamento di colore dopo l'aggiunta di 11,32 ml di agente titolante. Per questo valore si calcola un peso equivalente di 308,66, contro un peso molecolare calcolato di 305,27 per due gruppi fosfonici.

¹H NMR

Lo spettro ¹H NMR, registrato in NaOH 0,32 N (30 mg in 0,7 ml) pre-

BEST AVAILABLE COPY

- 6 -

senta un multipletto centrato a δ_a 1,75 ppm del >CH_2 in posizione 2, una serie di multipletti tra δ_a 1,0 e δ_a 1,6 ppm dei >CH_2 nelle posizioni 3, 4, 5, 6, 7 ed un multipletto a δ_a 2,8 ppm del >CH_2 in posizione 8. Le intensità relative sono 1:5:1.

 $^{13}\text{C NMR}$

Lo spettro $^{13}\text{C NMR}$ registrato sulla stessa soluzione del precedente presenta i seguenti parametri:

Carbonio	δ_a	J_{cp}^C
C1	78,0 (t)b	128,0
C2	26,8 (t)b	6,0
C3	30,6 (s)b	-----
C4	31,1 (s)b	-----
C5	28,6 (s)b	-----
C6	32,6 (s)b	-----
C7	37,4 (s)b	-----
C8	42,8 (s)b	-----

riferimento 3-(trimetilsilil)-propionato sodico, come standard esterno.

 $^{31}\text{P NMR}$

Registrato sulla stessa soluzione dei precedenti, presenta un singoletto perfettamente delineato a $\delta_a = 19,2$ ppm.

Riferimento l'acido fosforico, come standard esterno.

Tale segnale mostra la perfetta equivalenza chimica e magnetica dei due atomi di fosforo presenti nella molecola.

Termogravimetria

La scansione, effettuata tra 50 e 250°C, alla velocità di 20°C/min

- 7 -

fornisce una curva perfettamente orizzontale, conformemente ai dati forniti per la determinazione dell'umidità.

Calorimetria differenziale

La curva ottenuta operando in capsula aperta, tra 50 e 250°C, alla velocità di 20°C/min non mostra segnali di disidratazione fino a temperatura di 180°C, oltre la quale si ha decomposizione.

Esempio 2

La reazione condotta in assenza di solventi, ma con le modalità dell'esempio 1 e con le quantità di 20 g di acido 8-aminoottanoico, 31 g di acido fosforoso e 2,76 g di tricloruro di fosforo, ha fornito un prodotto con le stesse caratteristiche chimiche e chimico-fisiche di quello ottenuto nell'esempio precedente.

Esempio 3

Sale monosodico dell'acido 8-amino-1-idrossiottan-1,1-difosfonico.

Ad una sospensione acquosa dell'acido si aggiunge NaOH aq al 20% nella quantità corrispondente ad una neutralizzazione. Il prodotto si scioglie per riprecipitare subito dopo come sale monosodico.

Esempio 4

Sale bisodico dell'acido 8-amino-1-idrossiottan-1,1-difosfonico.

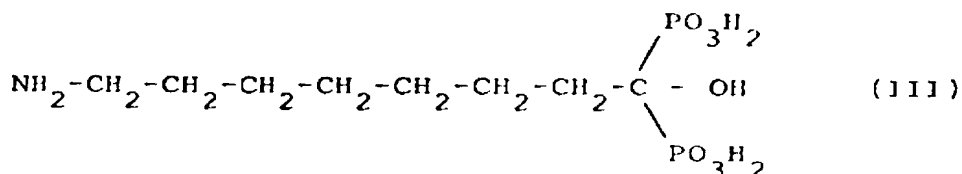
Alla sospensione acquosa dell'acido si aggiunge NaOH aq al 20% nel rapporto di 2 equivalenti per litro di acido; si aggiunge, a caldo 1 volume di alcool metilico e si raffredda. Il precipitato è costituito dal sale bisodico voluto.

... ..

BEST AVAILABLE COPY

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula III



suoi sali o derivati fisiologicamente equivalenti.

2. Sale monosodico del composto III.

3. Sale disodico del composto III.

4. Composizioni farmaceutiche utili per il trattamento del metabolismo osseo caratterizzate dal fatto che contengono in qualità di principio attivo il composto I o un suo sale o derivato fisiologicamente equivalenti.

Milano, 23 SET. 1988

Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja



ATTI

Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

ALLEGATO A

26/01/89
prot. 00652 F/89

Rettifiche da apportare nella descrizione della domanda di brevetto per invenzione industriale depositata a Milano in data 23 settembre 1988 al n. 22047 A/88 a nome:

ISTITUTO GENTILI S.p.A. con sede in Via Mazzini, 112 - PISA, dal titolo: "Acido 8-amino-1-idrossioctano-1,1-difosfonico, suoi sali o derivati e relative composizioni farmaceutiche", contenute in n. 10 postille, richieste con istanza depositata in data 26 GEN. 1989

POSTILLA N. 1: a pag. 2 riga 5 (dal basso):

sostituire "n=5" con "n > 5";

POSTILLA N. 2: a pag. 3 riga 15 (dall'alto):

sostituire "α" con "ω";

POSTILLA N. 3: a pag. 3 riga 16 (dall'alto):

sostituire "fosforico" con "fosforoso";

POSTILLA N. 4: a pag. 3 riga 3 (dal basso):

sostituire "8-aminooottanoico" con "8-aminooottanoico";

POSTILLA N. 5: a pag. 6 riga 1 (dall'alto):

sostituire "centrato a α 1,75 ppl" con "centrato a δa 1,75 ppm";

POSTILLA N. 6: a pag. 6 riga 2 (dall'alto):

sostituire "tra α 1,0 e α 1,6 ppm" con "tra δa 1,0 e δa 1,6 ppm";

BEST AVAILABLE COPY

- 10 -

POSTILLA N. 7: a pag. 6 riga 3 (dall'alto):

sostituire a α 2,8 ppm" con "a δ a 2,8 ppm";

POSTILLA N. 8: a pag. 6 riga 8 (dall'alto):

sostituire " α " con " δ a";

POSTILLA N. 9: a pag. 6 riga 6 (dal basso):

sostituire "a α = 19,2 ppm." con "a δ a = 19,2 ppm.";

POSTILLA N. 10: a pag. 7 riga 10 (dall'alto):

sostituire "276 g" con "2,76 g".

Per approvazione.

Milano, 26 GEN 1989



Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja

